



**Espacenet**

# Bibliographic data: JP H11510818 (A)

## NEW ASSOCIATIONS OF ACTIVE PRINCIPLES CONTAINING CLOPIDOGREL AND AN ANTITHROMBOTIC AGENT

**Publication date:** 1999-09-21

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:**

- **International:** A61K31/00; A61K31/435; A61K31/4353; A61K31/4365; A61K31/60; A61K31/612; A61K31/616; A61P3/06; A61P5/44; A61P7/00; A61P7/02; (IPC1-7): A61K31/00; A61K31/435; A61K31/60
- **European:** A61K31/60; A61K31/621; A61K31/60

**Application number:** JP19970529060T 19970217

**Priority number (s):** WO1997FR00296 19970217; FR19960002027 19960219

**Also published as:**

- JP 3662028 (B2)
- WO 9729753 (A1)
- US 5989578 (A2)
- TR 9801608 (T2)
- SK 110588 (A3)
- EP088

**Abstract not available for JP H11510818 (A)**

**Abstract of corresponding document: WO 9729753 (A1)**

The invention relates to a pharmaceutical composition containing an association of active principles, wherein the active principles are clopidogrel and aspirin, said two constituents being present in a free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

Last updated: 12.10.2011 Worldwide Database 5.7.23.1: 93p

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-510818

(43) 公表日 平成11年(1999) 9月21日

(51) Int.Cl.*	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/435	6 0 4	A 6 1 K 31/435	6 0 4
31/00	6 0 6	31/00	6 0 6 F
			6 0 6 K
	6 0 7		6 0 7 A
31/60	6 0 5	31/60	6 0 5
		審査請求 有	予備審査請求 有 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願平9-529060	(71) 出願人	サノフィ
(86) (22) 出願日	平成9年(1997) 2月17日		フランス国、75008 パリ、リュ・マルブ フ 32-34
(85) 翻訳文提出日	平成10年(1998) 8月19日	(72) 発明者	ベルナ、アンドレ
(86) 国際出願番号	P C T / F R 9 7 / 0 0 2 9 6		フランス、エフ-31270クニョー、シュマ ン・ドゥ・モーラン14番
(87) 国際公開番号	W O 9 7 / 2 9 7 5 3	(72) 発明者	エルペール、ジャン＝マルク
(87) 国際公開日	平成9年(1997) 8月21日		フランス、エフ-31170トゥルヌフーユ、 リュ・ドゥ・ラマンディエ10番
(31) 優先権主張番号	9 6 / 0 2 0 2 7	(72) 発明者	サヴィ、ピエール
(32) 優先日	1996年2月19日		フランス、エフ-31600ミュレ、セイセ、 シュマン・デュ・シャトール725番
(33) 優先権主張国	フランス (F R)	(74) 代理人	弁理士 青山 泰 (外1名)
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クロビドグレルと抗血栓剤を含む活性成分の新規な組み合わせ

(57) 【要約】

本発明は、活性原理の連合を含有する医薬組成物に関し、該活性原理がクロビドグレルとアルブリンであって、該2つの成分は、遊離形または医薬上許容される塩の形で存在する。

## 【特許請求の範囲】

1. 活性成分の組み合わせを含有する医薬組成物であって、該活性成分がクロビドグレルとアスピリンであって、両成分が遊離状態または医薬上許容される塩の形で存在する医薬組成物。

2. 少なくとも1つの賦形剤との組み合わせである請求項1記載の活性成分の組み合わせを含有する医薬組成物。

3. 非経口または経口経路で投与できる形態の請求項1または2記載の医薬組成物。

4. クロビドグレルとアスピリンが、アスピリン／クロビドグレルのモル比2.5～11.5、好ましくは5～9で存在する上記いずれか1つの請求項記載の医薬組成物。

5. 安定または不安定アンギナを包含する血小板凝集によって誘発される病状、不安定アンギナ、大脳発作、血管形成術、血管内膜切除術もしくは金属血管内補綴固定後の再狭窄のようなアテローム性動脈硬化症または糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患のような心臓血管および脳血管系の疾患、あるいは血栓崩壊後の再血栓症、梗塞、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、血液透析もしくは心房性細動に伴うまたは血管補綴もしくは大動脈－冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患の治療用の上記いずれか1つの請求項記載の医薬組成物。

6. 安定または不安定アンギナを包含する血小板凝集によって誘発される病状、不安定アンギナ、大脳発作、血管形成術、血管内膜切除術もしくは金属血管内補綴固定後の再狭窄のようなアテローム性動脈硬化症または糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患のような心臓血管および脳血管系の疾患、あるいは血栓崩壊後の再血栓症、梗塞、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、血液透析もしくは心房性細動に伴うまたは血管補綴もしくは大動脈－冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患の治療用であって、該治療には、ヒトにおいて、クロビドグレルおよびアスピリンの遊離形として表現した用量で、1日当たり、1～500mgのクロビドグレルおよび1日当たり、1～500mgのアスピリンを投与することが含まれる薬剤製造のための上

記いずれか1つの請求項記載の医薬組成物の使用。

7. 治療が、1日当たり、50～100mgのクロピドグレルおよび1日当たり、100～500mgのアスピリンの非経口および／または経口経路による投与を含む請求項6記載の使用。

8. 治療が、1日当たり、65～100mg、好ましくは65～85mgのクロピドグレルおよび1日当たり、200～400mg、好ましくは315～335mgのアスピリンの非経口および／または経口経路による投与を含む請求項6記載の使用。

9. 有効量のクロピドグレルを、有効量のアスピリンと同時に投与することからなり、クロピドグレルおよびアスピリンを遊離状態または医薬上許容される塩の形で投与する血小板凝集によって誘発される病状の治療方法。

10. 安定または不安定アンギナ、心臓血管もしくは脳血管系の疾患または血管補綴もしくは大動脈－冠動脈バイパスの使用の間に現れる疾患の治療用である請求項9記載の方法。

11. アテローム性動脈硬化症、糖尿病、血栓崩壊後の再血栓症、梗塞、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、血液透析および心房性細動に伴う血栓塞栓形成疾患の治療用である請求項10記載の方法。

12. 不安定アンギナ、大脳発作、血管形成術、血管内膜切除術および金属血管内補綴固定後の再狭窄から選ばれるアテローム性動脈硬化症または糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患治療用である請求項11記載の方法。

13. ヒトにおいて、クロピドグレルおよびアスピリンの遊離形として表現した用量で、1日当たり、1～500mgのクロピドグレルおよび1日当たり、1～500mgのアスピリンを投与することが含まれる請求項9記載の方法。

14. ヒトにおいて、クロピドグレルおよびアスピリンの遊離形として表現した用量で、1日当たり、50～100mgのクロピドグレルおよび1日当たり、100～500mgのアスピリンの非経口および／または経口経路による投与を含む請求項9記載の方法。

15. ヒトにおいて、クロピドグレルおよびアスピリンの遊離形として表現した

用量で、1日当たり、65～100mg、好ましくは65～85mgのクロピトゲレルおよび1日当たり、200～400mg、好ましくは315～335mgのアスピリンの非経口および／または経口経路による投与を含む請求項9記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

クロピドグレルと抗血栓剤を含む活性成分の新規な組み合わせ

本発明は、クロピドグレル (clopidogrel) とアスピリン (aspirin) とからなる抗血小板凝集作用を有する活性成分の新規な組み合わせ、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

該組み合わせを構成する活性成分は、遊離状態または医薬上許容される塩の形で存在する。

最近の10年の間に、アテローム性動脈硬化症に伴う疾患（心筋梗塞、アンギナ、大脳発作、末梢動脈疾患等）の進行における血小板の果たす役割における研究に多くの関心が寄せられてきた。動脈血栓症において十分に確立された血小板の役割は、血小板の機能を抑制する多くの薬剤の開発を可能にし、血栓症の過程におけるADPの必須の役割の発見は、強力な抗血栓剤であるチクロピジン (ticlopidin) の開発を導いた。このチエノ〔3,2-c〕ピリジン誘導体はフランス特許第7303503号に記載されている。チクロピジンは、ADPにより誘発される血小板凝集ならびに他のアゴニストに誘発され、ADPを介する血小板凝集を選択的に抑制する [Peliste et al., Thromb. Res., 1987, 48, 403-415]。

多心性二重盲検臨床研究で、チクロピジンは、血管故障の危険性の高い患者における大脳発作の予防において、アスピリンまたはプラセボよりも著しく効果的であることが証明された (Gent et al., Lancet, 1989, 8649, 1215-1220; Hass et al., N. Eng. J. Med., 1989, 321, 501-507)。また、中梗または末梢血管故障の危険性の高い患者において、プラセボよりも著しく効果的であることが証明された (Janzon et al., Scand. J. Int. Med., 1990, 227, 301-308)。

現在まで、アスピリンおよびチクロピジンは、2つの異なる作用機序を介して作用することが知られているが、多くの研究がこれら2つの薬剤の効能を比較しており、ごく最近、いくつかの研究は、アスピリンと組み合わせて投与したチクロピジンが、金属血管内補綴を移植した患者における、現在のあまり効果のない療法の代

替として、急性血栓症に関して大きな利益をもたらしうることを示唆している (Van Belle et al., Cor. Art. Dis., 1995, 6, 341-345)。

チクロピジンとアスピリンの組み合わせは、チクロピジン単独よりも、かなり定性的かつ定量的に優れた血行動態的效果を備えた抗血小板凝集剤としての使用に関して、フランス特許第7512084号にクレームされている。これらの結果は、ADPまたはコラーゲンにより誘発される血小板凝集の測定による血小板凝集抑制特性に関する薬理学的研究で証明された。得られた結果は、特に、いくつかの外科手術後の、いくつかのタイプの急性血栓症においてチクロピジンとアスピリンとの組み合わせが治療上重要であることを予測させるものであったが、それから、アテローム性疾患あるいは血管内膜切除術または金属血管内補綴の固定における血管故障の二次的予防に関する適応を推測させるには十分ではない。

さらに、例えば、アスピリンとジピリダモールとの組み合わせのような、他の抗血小板凝集剤の組み合わせが、患者における大脳血管故障または血管シャントの閉塞の予防研究で、ジピリダモール単独またはアスピリン単独に対して臨床的に研究されていることが知られている。これらの研究の結論は、アスピリンとジピリダモールの組み合わせは、大脳アテローム性血栓虚血の二次的予防または血栓症に対して、ジピリダモール単独またはアスピリン単独よりも著しく有益な効果を、何ら、有するものではないというものであった (Acta. Neurol. Scand., 1987, 76(6), 413-421; Thrombosis, 1994, Alert No. 12; Thrombosis, 1994, Alert No. 9; Thrombosis, 1993, Alert No. 9; Thrombosis, 1993, Alert, No. 2)。

冠および頸動脈レベルでの金属血管内補綴の固定は、今日、中枢および末梢血管故障の予防および治療における重要な治療的進歩と考えることができる。しかしながら、これらの補綴は、その金属的性質から強いプロトロンビン効果を示し、今日、抗血栓剤、主として、抗血小板凝集剤によって保護することが必須である。

他のチエノピリジン誘導体である、EPO99802に記載されるクロピドゲレルも、チクロピジンと同じ作用機序で作用する強い抗血栓剤であることが証明されている (Savi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 269, 772-777; H

erbert et al., Cardiovasc. Drug Rev., 1993, 11, 180-198)。

その使用は、不安定アンギナ、大脳発作、血管形成術、血管内膜切除術もしくは金属血管内補綴固定後の再狭窄のようなアテローム性動脈硬化症または糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患のような心臓血管および脳血管系の疾患、または血栓崩壊後の再血栓症、梗塞、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、血液透析もしくは心房性細動に伴うまたは血管補綴もしくは大動脈-冠動脈バイパス使用の間の疾患に関係する、あるいは安定または不安定アンギナに関係する病状に有益でありうる。

クロビドグレルは、使用する凝集剤に応じて、動物およびヒトにおいて、チクロピジンよりも約10～50倍も効力がある。さらに、後者と異なり、クロビドグレルは、投与後15分以内という実用的な即効性の抗凝集作用を示し、一方、チクロピジンは、効果を發揮するためには、より高い用量で、少なくとも3日間持続的な投与を必要とする。さらにまた、チクロピジンと異なり、クロビドグレルは、静脈内経路での投与ができ、この経路で、経口経路で得られる抗凝集効果と全く同等の効果を發揮する (Herbert et al., Cardiovasc. Drug Rev., 1993, 11, 180-198)。これは、チクロピジンではなく、チクロピジンは経口経路によつてのみ投与できる。

非常に驚くべきことに、また、意外にも、本発明のクロビドグレルとアスピリンとの組み合わせは、これら2成分の相乗効果を与える。この効果は、ADPによる、およびアラキドン酸の代謝による共同の依存性から唯一の凝集剤として使用できるコラーゲンでのウサギ血小板の凝集に関して特徴付けられる。

また、同様の相乗効果は、ウサギの頸動脈および頸静脈を繋ぐカテーテルに移植したトロンボゲン性表面(絹糸)の移植によって誘発される動脈起源の血栓形成に関しても見られた。

本発明の組み合わせは、出血時間の延長を伴う出血の危険性を増加させず、さらに、それほど毒性はない。これらの毒性は、上記した疾患および血栓起源の病気の治療用薬剤として使用することに適合している。

本発明の組み合わせは、上記した疾患の治療のため、ヒトを含む哺乳動物に投

与するための医薬組成物として処方できる。

本発明によれば、クロビドグレルとアスピリンとは、医薬上許容される塩の形で投与できる。

これらの塩は、酢酸塩、安息香酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、ゲンチシン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリルスルホン酸塩、ドベシル酸塩 (dobesilate) およびパラトルエンスルホン酸塩のような一般に医薬に使用されるものである。

本明細書における以下の記載において、クロビドグレルおよびアスピリンの量は、塩を形成していない遊離形のクロビドグレルおよびアスピリンとして記載している。

有利には、本発明の組成物は、2.5～11.5、好ましくは5～9、さらに好ましくは、7～8のモル比のクロビドグレルとアスピリン（アスピリン/クロビドグレル）からなる。

本発明による組み合わせは、治療すべき哺乳動物の体重1 kg 当たり、1日、クロビドグレルまたはアスピリン0.1～100 mg の用量で使用できる。

ヒトにおいては、治療すべき患者の年齢、治療のタイプ（予防または治療）に応じて各成分について、用量は、1日当たり1～500 mg と変化しうる。

本発明の医薬組成物では、該活性成分は、一般に、1単位投与当り、該化成分を0.1～500 mg 含有する単位投与形に処方される。

したがって、本発明の主題は、活性成分として、クロビドグレルおよびアスピリンの組み合わせを含む医薬組成物である。これらの組成物は、好ましくは、経口または非経口経路による投与できるように製造される。

経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、皮内、局所または直腸投与用の本発明の医薬組成物においては、活性成分は、通常の医薬担体と混合した単位投与形態で動物およびヒトに投与することができる。適当な単位投与形態は、錠剤、ゼラチンカプセル、粉末、顆粒、経口用溶液または懸濁液のような経口投与用の形態、舌下または口腔内 (buccal) 投与用の形態、皮下投与用の形態、筋肉内、静脈内、鼻内または眼内投与用の形態および直腸投与用の形態を含む。

錠剤の形態の固体組成物を調製する場合、活性成分主剤を、ゼラチン、澱粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アラビアガム等の医薬ベヒクルと混合する。錠剤は、シュクロースまたは他の適当な物質で被覆することができ、別法として、持続性または遅効性活性を有し、活性成分の所定量を連続して放出するよう

に処理することもできる。ゼラチンカプセルの形態の製剤は、活性成分を希釈剤と混合し、得られた混合物をソフトまたはハードゼラチンカプセルに入れることにより得られる。

シロップまたはエレキシル形態の製剤は、該活性成分と共に、好ましくは無カロリー、の甘味料、防腐剤としてメチルパラベンまたはプロピルパラベン、風味増強剤、適当な着色剤を含有することができる。

水分散性顆粒または粉末は、分散助剤または湿潤剤、あるいはポリビニルピロリドンのような沈殿防止剤ならびに甘味料またはフレーバー矯正剤と混合した活性成分を含有する。

直腸投与には、坐剤が使用され、例えば、ココアバターまたはポリエチレングリコールのような直腸温度で溶融するバインダーを用いて調製する。

非経口、鼻内または眼内投与用には、水性懸濁液、等張生理食塩水、滅菌注射液が使用でき、医薬上許容される、例えば、ポリエチレングリコールまたはブチレングリコールのような分散助剤および/または湿潤剤を含有する。

活性成分は、所望により、1種以上の担体または添加物と共にマイクロカプセルの形態に処方することもできる。

該組み合わせの活性成分は、シクロデキストリン、例えば、 $\alpha$ -、 $\beta$ -または $\gamma$ -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンまたはメチル- $\beta$ -デキストリンとの複合体の形態でも提供できる。

本発明の組成物を非経口または経口経路でヒトに投与する場合、1日当たり、50~100mgのクロピドグレルおよび1日当たり、100~500mgのアスピリンの用量が好ましい。

本発明によれば、クロピドグレルおよびアスピリンは、両方を経口経路で、また

は両方を非経口経路で、あるいは一方を経口経路（好ましくは、アスピリン）、他方を非経口経路（好ましくは、クロピドグレル）で投与することができる。

好ましい具体例によれば、非経口および／または経口経路でヒトに投与するクロピドグレルの1日当たりの用量は、65～100mg、好ましくは65～85mg、非経口経路による投与でのアスピリンの1日当たりの用量は、200～400mg、

好ましくは315～335mgである。

好ましくは、クロピドグレルの用量は、この場合、1日当たり、75mgであり、アスピリンの用量は、1日当たり、325mgである。

本発明による活性成分の組み合わせを薬理研究に付した。テストは、上記したコラーゲンによるウサギ血小板の凝集試験（Born et al., J. Physiol., 1963, 168, 178-195）について行った。簡単に説明すると、2.5～3kgのニュージーランド・ラビットをチクロピジン（100mg/kg/日）で経口経路により3日間またはクロピドグレル（10mg/kg）の静脈内経路により処理した。最後の投与1時間後、動物をアスピリン（1mg/kg）の静脈内経路により処理した。アスピリン投与後5分して、動物をエーテルで麻酔し、耳の正中動脈から血液2mlを採取し、3.8%クエン酸ナトリウム水溶液0.2mlと混合した。500gで15℃にて10分間、血液を遠心分離して多血小板血漿を得た。ついで、抗凝固血液を遠心分離して（3000g、15分）得られた低血小板血漿を使用して、血小板数を $10^6$ 細胞/ $\mu$ lに調整した。

血小板の凝集をBornの方法（Born et al., J. Physiol., 1963, 168, 178-195）に従い、37℃で攪拌（900rpm）しながらダブル・チャンネル血小板凝集計（Chrono Log）を用いて測定した。

アスピリンと組み合わせたクロピドグレルまたはチクロピジンの抗血栓効果を、Umetsuら（Thromb. Haemostas., 1978, 39, 74-83）の記載にしたがひ、該ウサギの頸動脈と頸静脈の間に移植した動静脈シャントに存在する網糸上の血栓形成について測定した。簡単に説明すると、2.5～3kgのニュージーランド・ラビットをチクロピジン（100mg/kg/日）で経口経路により3日間または

クロピドグレル (10 mg/kg) の静脈内経路により処理した。

動物をペントバルビタールナトリウム (30 mg/kg) の皮下投与により麻酔した。長さ5 cmの網糸を入れた長さ6 cmの中央部分(内径0.9 mm)によって繋がれた2本の長さ12 cmのポリエチレンチューブ(内径: 0.6 mm; 外径: 0.9 mm)を右頸動脈および左経静脈の間に位置させた。チクロピジンまたはクロピドグレルの最後の投与1時間後、動物を静脈内経路にてアスピリン (1 mg/

kg) で処理した。シャントの中央部分を位置させ、シャント内に20分血液を循環させた後、はずした。ついで、網糸上に存在する血栓の重量を測定した。

表1に示した結果は、ウサギでの1用量の静脈経路のクロピドグレル (10 mg/kg) またはアスピリン (1 mg/kg) の投与が、コラーゲンにより誘発された血小板凝集を抑制することを示している。経口経路で3日間投与したチクロピジン (100 mg/kg/日) もコラーゲンによる血小板凝集について著しい抑制効果を示した。

いずれの場合にも、クロピドグレルとアスピリンの組み合わせ投与はコラーゲンによる血小板凝集抑制に関して著しい相乗効果をもたらした。すなわち、これらの成分を組み合わせた投与した場合、得られた抗凝集効果は、2つの成分を別々に投与した場合の効果の単なる合計よりも、常に大きかった。

フランス特許7303503号で得られ、クレームされているチクロピジンおよびアスピリンの抗凝集効果に見られる単なる相加効果と比較して、この作用は全く新規で、意外である。

同様にして、クロピドグレルの抗血栓作用はアスピリンとの組み合わせによって強化された。これらの条件の下、コラーゲンによる血小板凝集と同様に、著しい相乗効果が観察された(表2)。

表 1

コラーゲンによるウサギ血小板の凝集に関する成分の単独または組み合わせの効果

活性成分	用 量	%抑制
チクロピジン	100mg/kg/日-3日	35±3%
クロビドグレル	10mg/kg	42±6%
アスピリン	1mg/kg	21±2%
チクロピジン+ アスピリン	100+1mg/kg	52±6%
クロビドグレル+ アスピリン	10+1mg/kg	98±1%

表中の値は、5回の実験の平均値±標準誤差（n=5）である。

表 2

ウサギにおける動静脈シャントに移植した網糸での動脈血栓の形成に関する成分の単独または組み合わせによる効果

活性成分	用 量	%抑制
チクロピジン	100mg/kg/日-3日	25±9%
クロビドグレル	10mg/kg	34±4%
アスピリン	1mg/kg	19±5%
チクロピジン+ アスピリン	100+1mg/kg	45±3%
クロビドグレル+ アスピリン	10+1mg/kg	82±1%

表中の値は、5回の実験の平均値±標準誤差（n=5）である。

## 【手続補正書】

【提出日】1998年11月30日

## 【補正内容】

## 補正した請求の範囲

1. 活性成分の組み合わせを含有する医薬組成物であって、該活性成分がクロピドグレルとアスピリンであって、両成分が遊離状態または医薬上許容される塩の形で存在する医薬組成物。

2. 少なくとも1つの賦形剤との組み合わせである請求項1記載の活性成分の組み合わせを含有する医薬組成物。

3. 非経口または経口経路で投与できる形態の請求項1または2記載の医薬組成物。

4. クロピドグレルとアスピリンが、アスピリン／クロピドグレルのモル比2.5～11.5、好ましくは5～9で存在する請求項1～3のいずれか1項記載の医薬組成物。

5. 安定または不安定アンギナを包含する血小板凝集によって誘発される病状、不安定アンギナ、大脳発作、血管形成術、血管内膜切除術もしくは金属血管内補綴固定後の再狭窄のようなアテローム性動脈硬化症または糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患のような心臓血管および脳血管系の疾患、あるいは血栓崩壊後の再血栓症、梗塞、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、血液透析もしくは心房性細動に伴うまたは血管補綴もしくは大動脈－冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患の治療用の請求項1～4のいずれか1項記載の医薬組成物。

6. 非経口および／または経口経路により投与される請求項1～5のいずれか1項記載の医薬組成物。

7. 安定もしくは不安定アンギナ、心臓血管および脳血管系の疾患または血管補綴もしくは大動脈－冠動脈バイパスの使用の間に現れる疾患の治療用の請求項5記載の医薬組成物。

8. アテローム性動脈硬化症、糖尿病、血栓崩壊後の再血栓症、梗塞、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、血液透析または心房性細動に伴う血栓塞栓形成疾患の治療用の請求項7記載の医薬組成物。

9. 不安定アンギナ、大脳発作、血管形成術、血管内膜切除術および金属血管内補綴固定後の再狭窄から選ばれるアテローム性動脈硬化症および糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患の治療用の請求項8記載の医薬組成物。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Appl. No. PCT/FR 97/00296
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/62		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to claim No.
Y	EXPERT OPIN. INVEST. DRUGS, 1994, 3/5 (449-455), UNITED KINGDOM, XP000610730 HERBERT J.-M.: "Clopidogrel and antiplatelet therapy" see abstract	1-3
Y	FR 2 307 538 A (CENTRE ETO IND PHARMA) 12 November 1975 cited in the application see claims	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is often to establish the publication date of another claim(s) or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 May 1997		Date of mailing of the international search report 30.05.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5016 Postfach 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340 2040, Telex 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340 5016		Authorized officer Leherste, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 97/00296

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

**Note:** Although claim (s) 9-15 relates (relate) to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the effects imputed to the product/to the composition.

2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 97/00296

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2307538 A	12-11-76	BE 840856 A	18-10-76
		CA 1066193 A	13-11-79
		DE 2616491 A	04-11-76
		GB 1540743 A	14-02-79
		US 4080447 A	21-03-78
-----			

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MC, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU